

遗传综合征型颈椎后凸畸形的分类及治疗

Classification and treatment of cervical kyphosis associated with genetic syndromes

乔木, 钱邦平, 邱勇

(南京鼓楼医院脊柱外科 210008 南京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2017.06.13

中图分类号: R682.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2017)-06-0553-04

遗传综合征(genetic syndrome)是由遗传因素引起的婴幼儿时期出现多种畸形的综合征。这些综合征大多合并脊柱的畸形,而颈椎后凸畸形易继发颈椎失稳与椎管狭窄,引起严重临床症状,是脊柱畸形中最危险的一类。由于这些综合征较为罕见,目前尚无统一的临床诊治标准,常发展至极其严重的程度才引起患者重视,影响患者的正常生活,甚至威胁患者的生命安全,因此我们对遗传综合征来源的颈椎畸形的了解显得尤为重要。现对不同类型遗传综合征型颈椎后凸畸形的临床表现和外科治疗策略进行如下综述。

1 遗传综合征型颈椎后凸畸形的临床表现

1.1 Larsen 综合征型颈椎后凸畸形

Larsen 综合征由 Larsen 等^[1]于 1950 年首次提出,该综合征是由于 filamin B 基因突变引起的常染色体隐性遗传病^[2-4]。这类基因主要介导细胞骨架蛋白合成,突变后导致胞膜和骨架蛋白间联系破坏,诱导骨骼异常发育^[3,5,6]。临床主要表现为肘、髋或膝关节的多发性脱位,面部畸形(扁平额,鼻梁塌陷和面部扁平,常被称为“碟形脸”)、足畸形(马蹄内/外翻足)、先天性心脏病以及气管软化等^[7]。此外,该综合征患者大多合并有脊柱畸形,尤以颈椎后凸最为常见。后凸畸形常呈进行性发展,严重者脊髓持续受压,一旦遭受外力后面临瘫痪和死亡的风险,因此该类畸形是遗传综合征型颈椎后凸畸形结构发育异常中最危险的。Micheli 等^[8]曾报道过 1 例 26 岁的 Larsen 综合征患者因外力使后凸顶椎区的脊髓受到冲击后死亡的病例。因此在确诊该综合征后应通过影像学检查明确是否同时有颈椎的畸形。

1.2 骨畸形性发育不良(diastrophic dysplasia, DD)型颈椎后凸畸形

DD 是一种罕见的因畸形发育不良硫酸盐转移因子(diastrophic dysplasia sulfate transporter, DTDST)基因突

变引起的骨发育不良型常染色体隐性遗传病^[9,10]。该基因的缺陷影响细胞膜内硫酸盐转运蛋白的编码,使软骨细胞内硫酸化蛋白多糖产生,软骨异常分化^[9,11]。临床表现包含菜花耳、拇指反向折弯、足畸形、气管塌陷、趾指间关节融合和短肢身材等^[11]。合并脊柱畸形也较为常见,主要有颈椎后凸、颈椎脊柱裂、脊柱侧凸和腰椎过度前凸^[9,12]。

约 1/3 的 DD 患者在出生时即可发现颈中段的后凸畸形,后凸的顶椎一般位于 C3 或 C4,偶尔位于 C5,形状为三角形或圆形,伴发 C3~C5 椎体的异常发育^[12,13]。Remes 等^[14]曾对 90 例 DD 患者进行颈椎 MRI 检查,发现 DD 患者颈椎管较同年龄段正常人狭窄,同时椎间盘结构异常,可能是颈椎后凸畸形形成的原因之一。Remes 等^[14-16]还提出椎体前缘软骨结构生长较后缘更受限制,引起椎体的楔形变、前纵韧带的松弛,从而造成颈椎区生物力学环境改变及软骨承受负荷逐渐增加,是后凸畸形进展的原因。

1.3 进行性骨化性纤维发育不良(fibrodysplasia ossificans progressive, FOP)型颈椎后凸畸形

FOP 是一种罕见的致残性常染色体显性遗传病,由于活化素受体 I A (ACVR1/ALK2)(一种骨形成蛋白的 I 类受体)的频发突变引起,发病率为 1/2000000^[17,18]。主要表现为先天性拇指畸形、结缔组织和骨骼肌内部进行性软骨内异位骨化,常于 10 岁前发病,倾向于累及肢体的背侧、中轴、头部和近端区域,但多不影响横膈膜、眼外肌、舌^[11]和平滑肌^[18,19]。患者常以疼痛为主诉,高度炎性纤维组织通过软骨内途径增生膨胀,形成成熟的板状骨,造成中轴骨和四肢的不稳定,使患者成年后只能依靠轮椅活动。除自发性的骨化,钝挫伤、坠落伤、肌肉注射和牙科操作中的下颌过度伸展、累及骨或肌肉组织的病毒性疾病和外科手术均会引起疾病的恶化,导致异位骨化的进行性发展^[20,21]。

颈椎的僵硬和活动度受限作为 FOP 的早期表现常先于异位骨化发生。颈椎畸形的特征性表现包括后份结构扩大、椎体高窄、椎弓根肥厚以及 C2~C7 椎体关节面的融合,严重者发展至“颌触胸畸形”(chin-on-chest deformity)。由于部分低龄患者颈部继续生长,导致下颌与胸壁贴合更紧,无法平视,并出现进行性的吞咽和呼吸困难,甚

第一作者简介:男(1993-),硕士生在读,研究方向:脊柱外科

电话:(025)68182202 E-mail:quickmiker2011@163.com

通讯作者:钱邦平 E-mail:qianbingping@163.com

至威胁生命^[19]。

1.4 Klippel-Feil 综合征 (Klippel-Feil syndrome, KFS) 型颈椎后凸畸形

Klippel-Feil 综合征是指 2 个或 2 个以上颈椎先天性相互融合 (可以是完全融合, 或是局限于椎体或椎弓间部分的融合), 融合椎常比正常椎体小^[22-23]。以短颈、低发际和颈部活动受限为特征, 还可合并有颈椎后凸畸形。Feil 等曾依据椎体融合的范围将其分成 3 型: I 型, 颈椎广泛融合或合并上胸椎融合; II 型, 1~2 个椎间隙椎体融合; III 型, 颈椎融合合并下胸椎或腰椎融合^[24-26]。既往文献中报道的伴有后凸畸形的均为 I 型。

1.5 黏多糖病 (mucopolysaccharidoses, MPS) 型颈椎后凸畸形

黏多糖病 4 型 (morquio disease) 是一种常染色体隐性遗传病, 起源于 N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸酯酶 (黏多糖 IVA 型) 或 β -半乳糖苷酶的异常活化, 致硫酸角质素和硫酸软骨素的异常堆积^[22, 27]。齿状突发育不良合并椎体后方黏多糖堆积易引发寰枢椎不稳和进行性的脊髓损害。相比于常见的上颈椎的失稳, 严重的后凸畸形压迫脊髓也有个案报道^[27, 28]。

2 遗传综合征型颈椎后凸畸形的治疗策略

由于这些综合征伴发颈椎后凸畸形的罕见性和各自临床表现的特异性, 在治疗上的策略也没有通用性的指南, 应根据不同综合征的特点采取针对性的干预。

2.1 Larsen 综合征型颈椎后凸畸形

2.1.1 非手术治疗 有学者^[29]曾提倡采用非手术治疗的方式治疗此类颈椎畸形, 包括持续性的颈椎牵引和保护性支具的使用。但随访中发现, 尽管这些保守治疗方式在通气和运动功能方面有一些改善, 患者的其他症状却得不到缓解甚至进一步加重。因此非手术治疗只应在患者接受手术前起到临时保护性作用^[7]。

2.1.2 手术治疗 颈椎后凸畸形手术方式的选择取决于后凸度数大小和症状的严重程度^[7]。对于后凸程度轻、柔韧性好且无神经症状的患者, 单纯后路固定常能取得满意的矫正效果。Johnston 等^[30]就曾对 3 例 Larsen 综合征伴轻度后凸畸形 (Cobb 角在 35°~37°之间) 的患者行后路手术, 术后畸形均得到矫正且无并发症。另外, 年龄也是需要考虑的因素。由于年龄小的患者脊柱生长潜能大, 颈椎前缘的生长会使后凸畸形自发矫正, 单纯后路手术在低龄、畸形程度轻的患者中同样适用^[31, 32]。Sakaura 等^[33]报道的 3 例 Larsen 综合征患者中, 1 例术后颈椎弧度在 8 年的时间内从 32°的后凸自发矫正到 16°。同时应避免后凸的过度矫正, Johnston 等^[28]就曾发现 1 例患者术后颈椎前凸自发矫正至 68°, 对日常活动造成一些不便。

而对于严重僵硬型后凸畸形伴有神经症状的患者, 应采用前路减压联合后路固定的术式^[30-32]。单纯后路固定不仅达不到较好的矫正效果, 还有假关节形成^[30]和后凸进

展^[28]的风险。Sakaura 等^[33]对 1 例 93°后凸患者行后路手术后, 18 个月随访由于术区假关节形成畸形进展到 146°。前路减压常采用椎体次全切除术, 可以有效缓解神经症状。Francis 和 Noble^[35]曾报道采用前后路联合术式成功为 1 例颈椎后凸达到 168°的患者完成了矫形。但是这种术式也涉及到两个问题: 术中脊髓损伤风险和术后颈椎结构重建后的稳定性。Sakaura 和 Abumi 等^[30, 36]认为采用侧方入路、使用椎弓根螺钉固定以及术后规律的佩戴头颈胸支具 (Halo-vest 或 Minerva) 可以解决上述问题, 并促进手术区域的骨性融合。

2.2 骨畸形性发育不良型颈椎后凸畸形

2.2.1 非手术治疗 不同于 Larsen 综合征, DD 合并颈椎后凸畸形在手术干预之前有自发矫正的倾向^[12, 37]。有研究发现 24 例初诊时有颈椎后凸的 DD 患者在随访过程中畸形自愈, 同时部分患者在 X 线片上显示的“鹅颈样”的颈椎形态 (kypholordosis/swanneck) 也提示有后凸自发矫正过程的存在^[12]。对于首次影像学检查后凸角度小于 60°的患者, 由于伸肌群力量的增强, 畸形一般在 6 岁前可自行矫正。因此对于这类患者, 若不合并有神经症状, 无须主动干预, 但规律的随访是必要的^[22]。Remes 等^[12]建议, 一般随访的时间是初次影像学确诊后 6 个月, 之后每年一次且每次摄颈椎平片观察后凸情况直到畸形矫正。

2.2.2 手术治疗 对于后凸大于 60°合并有顶椎发育不良 (三角或圆形椎) 伴后方移位的畸形, 进展可能性很大, 规律的摄片观察和神经功能评估是必要的^[10]。一旦发现后凸持续进展并且开始出现神经症状, 则需要手术干预。术式与 Larsen 综合征类似, 采用前后路联合减压固定松解神经矫正畸形^[16, 22]。

2.3 进行性骨化性纤维发育不良型颈椎后凸畸形

FOP 的早期诊断有助于避免不必要的手术干预和促进疾病进展, 鉴别诊断主要是和 Klippel-Feil 综合征相鉴别 (后者的融合为先天性和非进展性, 椎体的畸形表现与 FOP 也有差异)^[38]。有学者曾经提出, 部分患者在未发现颈部损伤^[12]前, 如果患者可以忍受, 可以使用 Halo-vest 支具避免畸形进展^[23, 24]。

手术干预的时机是在畸形严重进展且脊柱未完全僵直至无功能体位前^[22, 39]。术前可适当进行颈椎牵引, 由于前方下颌骨的阻挡, 术式多采用后路颈椎截骨。Ryan 等^[23]对 2 例 FOP 合并颌触胸畸形的患者行后路多节段 SPO 截骨、自体骨移植后不置入内固定, 术后应用 Halo-vest 支具保护固定。术后患者的颈椎矫正至中立位, 且在随访过程中示后方融合较好无畸形复发, 可以参与大部分社会活动。

另外在手术过程中, 不建议切除异位骨化的组织, 因在手术有创区域异位骨化会极快速的复发而使患者部分功能比术前更差^[40, 41]。Shah 等^[42]对 FOP 患者行胸腰段畸形矫正后发现, 在手术区域和更远的部位都再次出现异常骨化的情况。

2.4 Klippel-Feil 综合征型颈椎后凸畸形

该综合征的手术时机是颈椎节段不稳及出现进行性发展的神经损害。术式常采用前后路联合,先行后路再行前路的方法。由于先行颈椎前路手术撑开效果可能不满意,需将融合椎板及关节突截断并进行广泛软组织松解,才能获得满意的矫形效果^[24]。有学者^[43,44]还发现融合椎过小伴后方移位,形成角状后凸的病例。Zhou 等^[43,44]报道对于此类后凸畸形,可采用类似半椎体切除的方法去除后凸异常发育的顶椎达到减压和矫形的目的。

2.5 黏多糖病型颈椎后凸畸形

MPS 伴颈椎后凸畸形极为罕见,因此文献中关于其治疗策略只局限于个案报道。Cynthia 等^[28]发现单纯前路(多节段椎体次全切除)在 MPS 中可以提供良好的颈椎矢状面重建和减压。由于多个椎体切除,术后保护性支具是必要的。远期后路的植骨融合术也可以考虑来提供额外的固定支撑作用^[45,46]。另外,MPS 患者气道条件差,术中麻醉面临呼吸道分泌物多、心功能不全和中枢性窒息等风险,因此术前对气道条件的评估尤为重要^[24]。

3 总结

综合征型颈椎后凸畸形常呈进展性,严重时会造成脊髓压迫症状,甚至威胁生命。定期的影像学检查监测后凸畸形的发展是必要的。除外轻中度骨畸形性发育不良有自发矫正的特点,其余类型的后凸畸形常需手术干预。对于需要手术干预中畸形程度相对较轻、低龄和无症状的畸形患者,单纯后路固定可以获得满意疗效。一旦畸形加速进展且出现神经症状,前后路联合手术值得考虑。对于极其复杂的畸形,如 FOP 引起的颌胸畸形,颈椎截骨手术是唯一有效的治疗方法。但此术式具有挑战性,需要经验丰富的脊柱外科医生完成。术后一般都需要头颈胸支具保护固定一段时间以期达到稳固的融合。术后的并发症总体来看发生率不高,医生值得注意的是术中麻醉的风险。然而,由于这些综合征合并颈椎畸形的发病率较低且病例大多为散发,更全面的治疗策略及多样化的外科术式有待进一步研究。

4 参考文献

1. Larsen LJ, Schottstaedt ER, Bost FC. Multiple congenital dislocations associated with characteristic facial abnormality[J]. J Pediatr, 1950, 37(4): 574-581.
2. Kaissi AA, van Egmond-Frohlich A, Ryabykh S, et al. Spine malformation complex in 3 diverse syndromic entities: case reports[J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95(50): e5505.
3. Kisfai P, Komlosi K, Hadzsiev K, et al. Larsen-syndrome: final diagnosis following multiple surgical interventions[J]. Orv Hetil, 2013, 154(4): 143-146.
4. Ain MC, Shirley ED. Spinal manifestations of the skeletal dysplasias. In: Akbaria BA, Yazici M, Thompson GH. The

Growing Spine[M]. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2016: 184.

5. Winer N, Kyndt F, Paumier A, et al. Prenatal diagnosis of Larsen syndrome caused by a mutation in the filamin B gene [J]. Prenat Diagn, 2009, 29(2): 172-174.
6. Zhao Y, Shapiro SS, Eto M. F-actin clustering and cell dysmotility induced by the pathological W148R missense mutation of filamin B at the actin-binding domain[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2016, 310(1): C89-98.
7. Madera M, Crawford A, Mangano FT. Management of severe cervical kyphosis in a patient with Larsen syndrome: case report[J]. J Neurosurg Pediatr, 2008, 1(4): 320-324.
8. Micheli LJ, Hall JE, Watts HG. Spinal instability in Larsen's syndrome: report of three cases [J]. J Bone Joint Surg Am, 1976, 58(4): 562-565.
9. Jalanko T, Remes V, Peltonen J, et al. Treatment of spinal deformities in patients with diastrophic dysplasia: a long-term, population based, retrospective outcome study[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2009, 34(20): 2151-2157.
10. Remes VM, Martinen EJ, Poussa MS, et al. Cervical spine in patients with diastrophic dysplasia-radiographic findings in 122 patients[J]. Pediatr Radiol, 2002, 32(9): 621-628.
11. Rossi A, Superti-Furga A. Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene (SLC26A2): 22 novel mutations, mutation review, associated skeletal phenotypes, and diagnostic relevance[J]. Hum Mutat, 2001, 17(3): 159-171.
12. Remes V, Martinen E, Poussa M, et al. Cervical kyphosis in diastrophic dysplasia[J]. Spine(Phila Pa 1976), 1999, 24(19): 1990-1995.
13. Poussa M, Merikanto J, Ryöppy S, et al. The spine in diastrophic dysplasia[J]. Spine(Phila Pa 1976), 1991, 16(8): 881-887.
14. Remes VM, Pekka T, Mikko P, et al. Cervical spine in diastrophic dysplasia: an MRI analysis [J]. J Pediatr Orthop, 2000, 20(1): 48-53.
15. Dhiman N, Albaghdadi A, Zogg CK, et al. Factors associated with health-related quality of life (HRQOL) in adults with short stature skeletal dysplasia[J]. Qual Life Res, 2017, 26(5): 1337-1348.
16. Jasiewicz B, Potaczek T, Duda S, et al. Cervical spine surgery in patients with diastrophic dysplasia: case report with long-term follow up[J]. J Craniovertebr Junction Spine, 2015, 6(4): 216-218.
17. Connor JM, Evans DA. Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients[J]. J Bone Joint Surg Br, 1982, 64(1): 76-83.
18. Cohen RB, Hahn GV, Tabas JA, et al. The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva: a study of forty-four patients [J]. J Bone Joint Surg Am, 1993, 75(2): 215-219.

19. Rogers JG, Geho WB. Fibrodysplasia ossificans progressiva. A survey of forty-two cases[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1979, 61(6A): 909-914.
20. Moore RE1, Dormans JP, Drummond DS, et al. Chin-on-chest deformity in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. A case series[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2009, 91(6): 1497-1502.
21. Singh A, Pradhan G, Kumari C, et al. Early recognition of fibrodysplasia ossificans progressive—important for the clinician[J]. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2016, 54(202): 91-93.
22. McKay SD, Al-Omari A, Tomlinson LA, et al. Review of cervical spine anomalies in genetic syndromes[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2012, 37(5): E269-277.
23. Yin YH, Qiao GY, Yu XG. Surgical treatment of occipito-cervical dislocation with atlas assimilation and klippel-feil syndrome using occipitalized C1 lateral mass and C2 fixation and reduction technique[J]. *World Neurosurg*, 2016, 95: 46-52.
24. 曹广如, 廖文波, 王霞, 等. Klippel-Feil 综合征颈椎后凸畸形的手术治疗[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2013, 23(2): 185-186.
25. KarasickD, SchweitzerME, Vaccaro AR. The traumatized cervical spine in klippel-feil syndrome: imaging features[J]. *AJR*, 1998, 170(1): 85-88.
26. Tracy MR, Dormans JP, Kusumi K. Klippel-Feil syndrome: clinical features and current understanding of etiology [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2004, 424(7): 183-190.
27. Montañó AM, Tomatsu S, Gottesman GS, et al. International Morquio: a registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2007, 30(2): 165-174.
28. Piccirilli CB, Chadduck WM. Cervical kyphotic myelopathy in a child with Morquio syndrome[J]. *Childs Nerv Syst*, 1996, 12(2): 114-116.
29. Forese LL, Berdon WE, Härke HT, et al. Severe mid-cervical kyphosis with cord compression in Larsen's syndrome and diastrophic dysplasia: unrelated syndromes with similar radiologic findings and neurosurgical implications[J]. *Pediatr-Radiol*, 1995, 25(2): 136-139.
30. Johnston CE, Birch JG, Daniels JL. Cervical kyphosis in patients who have Larsen syndrome [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1996, 78(4): 538-545.
31. Winter RB, Moe JH, Wang JF. Congenital kyphosis: its natural history and treatment as observed in a study of one hundred and thirty patients[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1973, 55(2): 223-256.
32. Sahoo SK, Deepak AN, Salunke P. Atlantoaxial dislocation adjacent to kyphotic deformity in a case of adult Larsen syndrome[J]. *J Craniovertebr Junction Spine*, 2016, 7(2): 109-110.
33. Sakaura H, Matsuoka T, Iwasaki M, et al. Surgical treatment of cervical kyphosis in Larsen syndrome: report of 3 cases and review of the literature[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2007, 32(1): E39-44.
34. Mummaneni PV, Dhall SS, Rodts GE, et al. Circumferential fusion for cervical kyphotic deformity[J]. *J Neurosurg Spine*, 2008, 9(6): 515-521.
35. Francis WR, Noble DP. Treatment of cervical kyphosis in children[J]. *Spine*, 1988, 13(8): 883-887.
36. Abumi K, Shono Y, Taneichi H, et al. Correction of cervical kyphosis using pedicle screw fixation systems [J]. *Spine*, 1999, 24(22): 2389-2396.
37. Bethem D, Winter RB, Lutter L. Disorders of the spine in diastrophic dwarfism[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1980, 62(4): 529-536.
38. Schaffer AA, Kaplan FS, Tracy MR, et al. Developmental anomalies of the cervical spine in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva are distinctly different from those in patients with Klippel-Feil syndrome: clues from the BMP signaling pathway[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2005, 30(12): 1379-1385.
39. Benetos IS, Mavrogenis AF, Themistocleous GS, et al. Optimal treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva with surgical excision of heterotopic bone, indomethacin, and irradiation[J]. *J Surg Orthop Adv*, 2006, 15(2): 99-104.
40. Crofford LJ, Brahim JS, Zasloff MA, et al. Failure of surgery and isotretinoin to relieve jaw immobilization in fibrodysplasia ossificans progressiva: report of two cases [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1990, 48(2): 204-208.
41. Ortiz-Agapito F, Colmenares-Bonilla D. Quality of life of patients with fibrodysplasia ossificans progressive[J]. *J Child Orthop*, 2015, 9(6): 489-493.
42. Shah PB, Zasloff MA, Drummond D, et al. Spinal deformity in patients who have fibrodysplasia ossificans progressive [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1994, 76(10): 1442-1450.
43. Zhou B, Liu L, Song Y, et al. Congenital odontoid process separation with atlantoaxial dislocation associated with Klippel-Feil syndrome and cervical angular kyphosis secondary to C6 wedging vertebra[J]. *Spine J*, 2016, 16(2): 53-54.
44. Kim JB, Park SW, Lee YS, et al. Two cases of klippel-feil syndrome with cervical myelopathy successfully treated by simple decompression without fixation [J]. *Korean J Spine*, 2015, 12(3): 225-229.
45. Shiba R, Murota K, Kondo H, et al. Cervical congenital kyphosis with atlantoaxialdislocation[J]. *Spine*, 1993, 18(6): 762-763.
46. Vanek P, Homolkova H, Benes V, et al. Occipitocervical stabilization using bilateral laminar C2 screws in children with mucopolysaccharidosis IVA[J]. *Eur Spine J*, 2015, 24(12): 2756-2762.

(收稿日期:2016-11-28 修回日期:2017-04-03)

(本文编辑 姜雅浩)